



TITLE:

<高校生のページ>ナノの世界を可視化する --ナノデバイスから生体分子へと展開する可視化技術--

AUTHOR(S):

小林, 圭; 山田, 啓文

CITATION:

小林, 圭 ...[et al]. <高校生のページ>ナノの世界を可視化する --ナノデバイスから生体分子へと展開する可視化技術--. Cue 2019, 41: 53-57

ISSUE DATE:

2019-03

URL:

<https://doi.org/10.14989/242808>

RIGHT:

高校生のページ

ナノの世界を可視化する ー ナノデバイスから生体分子へと展開する可視化技術 ー

工学研究科 電子工学専攻 電子材料物性講座 電子材料物性工学分野
小林 圭、山田 啓文

1. はじめに

一昨年、話題となったスカーレット・ヨハンソン主演のSF映画「ゴースト・イン・ザ・シェル」は、士郎正宗の作品「攻殻機動隊」が原案となっていますが、その近未来に対する独特の世界感は衝撃的であり、日本ではもとより全世界でも高く評価されています。作中では、生体器官をサイボーグ化する義体化技術や、脳の神経ネットにデバイス素子を接続する電腦化に重要な役割を果たすナノマシンが登場します。このナノマシンは、体内において細胞小器官のような機能を発現する想像上の極微なマシンですが、現実世界においても、作品中に描かれているほどの高度なレベルには到底至っていないものの、ナノトランジスタ、原子スイッチあるいは分子標的カプセルと言った、さまざまなナノデバイスやナノマシンの実用化研究が進みつつあります。

ナノというのは 10^9 を示す単位の接頭辞ですが、上述したナノマシンやナノデバイスのように、多くの場合、ナノという言葉は、ナノメートル(10^9m)の大きさを示しており、原子や分子の世界における大きさに対応します。図1に示すように、例えば、水素原子の直径は0.1 nm、NaClの大きさは0.5 nmであり、また、二重らせん構造をもつDNA鎖の直径は2 nmとなります。髪の毛の直径が $100\text{ }\mu\text{m}$ (= $100,000\text{ nm}$)程度であり、私たちの体を構成する細胞の大きさでさえも $10\sim 30\text{ }\mu\text{m}$ ($10,000\sim 30,000\text{ nm}$)であることを考えると、ナノの世界は極めて小さな世界だと改めて認識できます。このような極

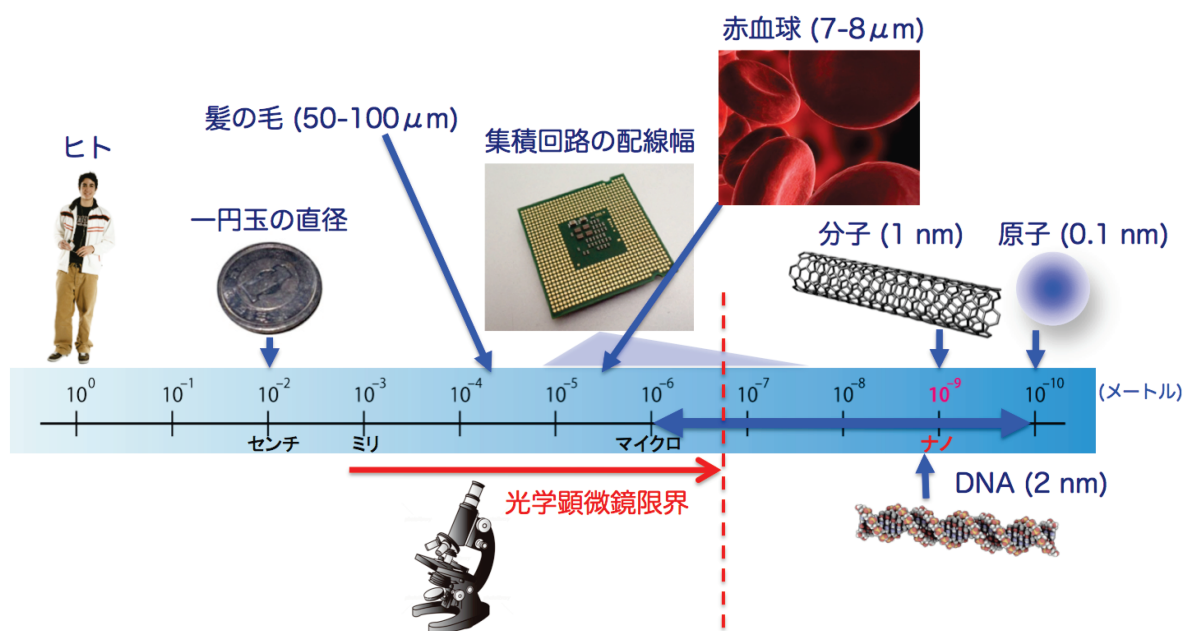


図1 ナノ世界：大きさの目安。

微の世界は、一見われわれの日常とは無縁の、隔絶した世界のように思えますが、実は思っている以上に身近な世界です。最新のスマートフォンのチップ (SoC: システムオンチップ) の電極間のサイズ (チャネル長) は既に 10 nm を切っていますし、ドラッグデリバリーシステムとして、ガン細胞の標的医療に使用されるナノカプセルは数 10 nm のサイズです。ナノの世界は、私たちの周辺にある通信や医療技術として、既に身近な存在になりつつあるのです。

2. ナノ世界を可視化するには？

微視的世界を可視化する手段としてすぐに思いつくものは光学顕微鏡です。光学顕微鏡は 17 世紀に確立されて以来、現在では広く普及していますが、その解像度には理論的限界があり、可視光の波長 λ 以下の大きさのものを捉えることはできません (レーリーの 2 点識別分解能: $0.61 \lambda / \text{開口数}$)。一方、20 世紀初頭に開発された電子顕微鏡を用いると、等価的な波長 (電子波長) が小さくなり、解像度は飛躍的に向上しますが、高エネルギーの電子線を使用することから、観察試料は電子線照射によるダメージに対して耐性のある材料に限られ、また観察環境も電子線が散乱されない真空中に限られます。しかしながら、近年、観察試料や測定動作環境にこうした制限の少ない、走査型プローブ顕微鏡と呼ばれる、全く異なるタイプの顕微鏡が開発されました。特に、走査型プローブ顕微鏡の一種である原子間力顕微鏡 (AFM: Atomic Force Microscopy) は、観察対象・測定環境に対する制約が原理的に存在しないという際立った特徴をもち、金属・半導体にとどまらず誘電体結晶、分子材料、生体試料などさまざまな試料のナノスケール構造・物性評価に大きく貢献しています。

ところで、現代では、ほぼ全ての記録がそうであるように、音楽記録もデジタル記録ですが、こうした中、アナログレコードが意外な人気を博しています。実は、このアナログレコードの記録・再生の方法は、AFM の仕組みと極めて似通っています。レコードの記録情報は、レコード溝に沿って作られている左右の微小な凹凸が持ち、この凹凸によって引き起こされる (溝に接触している) レコード針の左右の運動が電気的な信号として再生され、最終的に音響信号に変換されます。AFM では、原子レベルで尖った針 (探針と呼ばれます) が用いられますが、この針を観察試料の表面に沿って (接触状態で) 水平に動かします。針は試料表面の凹凸に沿って上下動しますが、この動きはレーザー光によって高感度に測定され、電気信号に変換されて、表面の凹凸情報 (= 表面微細形状) として記録されます (AFM 像: 図 2 (a) を参照ください)。実際には、針は微細な “ばね” (マイクロカンチレバーと呼ばれる板ばね) で支えられており、針の上

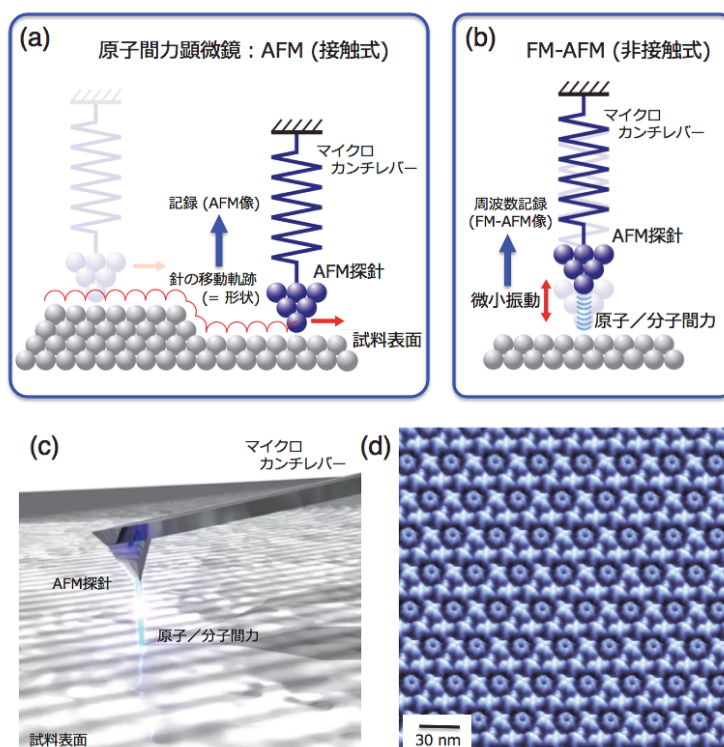


図 2 原子間力顕微鏡 (AFM)。 (a) AFM 動作の仕組み。 (b) 周波数変調式の AFM (FM-AFM) 動作の仕組み。 (c) AFM 探針およびマイクロカンチレバーが、原子間力/分子間力を検出する様子を表す CG 図。 (d) 溶液中でイメージングされたたんぱく質分子結晶 (抗体分子) の FM-AFM 像。

下動はこのばねの変形量となり、針が受ける原子間力がセンシングされることになります（力学におけるフックの法則）。こんな単純な方法で、微細な構造が果たして観察できるのかと思ってしまうのですが、実際のところ、その解像度は原子レベルに及びます。現在までに AFM は飛躍的な発展を遂げ、最新の AFM では、針を試料表面から 0.1 ～ 1 nm 程離れた状態の非接触状態（あるいは疑似接触状態）で、微小振動させながら動作するようになっています。この振動周波数を AFM の針（実際には針の支持部分：マイクロカンチレバー部）がもつ機械的な共鳴周波数に設定しておくと、AFM の針と試料表面原子（あるいは分子）との間に原子間力（分子間力）がはたらいたときに、この微小振動の共鳴周波数はわずかに変化します。この周波数変化が表面微細構造として記録されます（図 2 (b), (c)）。周波数変化を記録する AFM 法であることから、周波数変調 AFM (FM-AFM) 法と呼ばれます。この FM-AFM による可視化技術は、さまざまな材料のナノスケール構造評価法として既に確立されていますが、現在では生体分子の直接観察（図 2 (d)）、さらには単一原子の原子種分析も可能となるまでに発展しています。また、次節に述べるようにナノ領域の電位や電荷を可視化することも実現しています。

3. 電位や電荷を可視化する（ナノトランジスタの可視化）

炭素 6 個がベンゼン環のように六角形に結合し、蜂の巣状の格子を組むと、グラフェンと呼ばれる 2 次元シートになります。この 2 次元シートを円筒状に丸めたものが単層カーボンナノチューブ（単層 CNT）です。単層 CNT はその直径が約 1 nm で、究極的な 1 次元材料と言えますが、一方で、CNT は極めて高い導電性、熱伝導性、耐熱性を持ち、ユニークな電気・機械特性を示す次世代のナノマテリアルとして、既にさまざまな分野でその応用開発が進められています。エレクトロニクス分野においても、CNT 内における電荷の担い手であるキャリア（電子／正孔）が高速で移動でき（高移動度）、また、散乱を受けずに移動しうる（弾道輸送）ことから、高速動作可能な電界効果トランジスタ（FET）などナノ電子素子としての実用化研究が進められています。

こうしたナノ FET デバイス開発にあたっては、その動作特性解析のために、FET の電流経路となるチャネルの電気特性を測定することが必須となります。CNT の FET の場合、チャネルは CNT そのものに相当しますが（図 3 (a) 参照）、CNT の直径は約 1 nm なので、その測定は容易ではありません。しかしながら、AFM を用いることによって、CNT の電気測定を行うことが可能になります。AFM では、AFM 探針と試料原子・分子との間にはたらく原子間力や分子間力を測定していますが、試料が電位（電荷）をもっている場合は、静電的な力を測定することで、電位（電荷）を計測・可視化することが可能となります。この可視化法は電気力顕微鏡と呼ばれます。図 3 (b)～(d) にその測定例を示します。図 3 (b) は試料として用いた CNT-FET の AFM 像で、AFM 像内の S、D はそれぞれ FET のソースおよびドレイン電極に相当します。この 2 つの電極の間には、これらをつなぐ CNT が可視化されてい

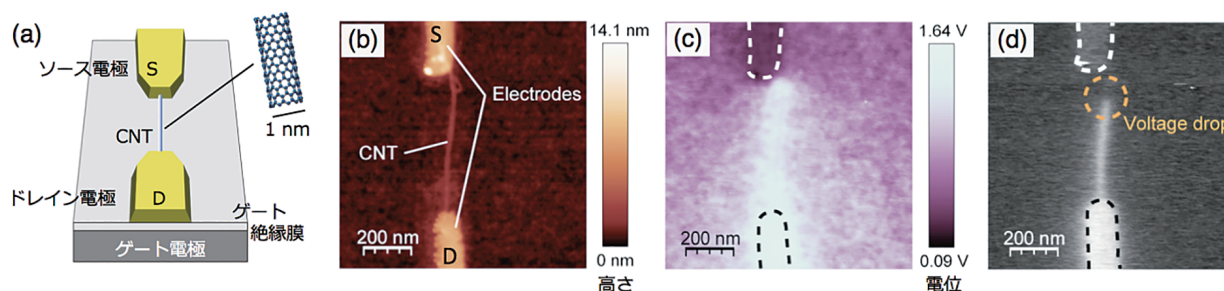


図 3 (a) カーボンナノチューブ電界効果トランジスタ (CNT-FET) の模式図。(b) CNT-FET の AFM 像。(c) CNT-FET チャネル上の電位可視化像。(d) 高周波の電位変化に対する応答像（トラップ電荷は可視化されない）。

ます (= CNT チャンネル)。図 3 (c) は、同一領域の表面電位の可視化像に相当しますが、下部のソース電極が明るく、上部のドレイン電極が暗く見えるのは、それぞれの電極がその明るさに応じた電位を持っているためです。電極および CNT 以外の部分は、ゲート絶縁膜（シリコン酸化膜）の表面に相当しますが、全面にわたって中間的な明るさ（0.5 ～ 1 V に相当）を持っているのは、広範囲の絶縁部に電荷がトラップされていることを表しています（特にチャンネルに沿った絶縁部）。一方、図 3 (d) は、ドレイン電極に高い周波数で交流的に変化する電圧を加え、その周波数で応答する静電気力のみを可視化した像で、高周波で応答しないトラップ電荷は可視化されません。従って、トラップ電荷の影響を除去した電位の可視化像に相当することになります。この等価的な電位像では、チャンネルに沿って明るく見える線が、破線の円の中心付近で突然暗くなっており、電位がこの点で急激に低下していることが分かります。これは、CNT チャンネル上のこの点に、局所的な電位障壁となる欠陥があるためです。このように、AFM を利用した表面電位可視化法によって、チャンネル周辺におけるトラップ電荷や、CNT チャンネル上の欠陥位置を明確に可視化でき、新規ナノデバイス開発を行う上で、さまざまな有益な情報を取得することができます。

4. DNA 分子の可視化

インフルエンザの流行が懸念され始めると、予防接種を受けることを強く推奨されますが、これは毒性のないインフルエンザワクチンを抗原として、その抗体を私たちの体内に作り出すことによって免疫性を獲得するためです。そこには、抗体がそれに対する抗原にしか結合しないという抗原 - 抗体結合 (= 特異結合) のもつ特殊な性質が利用されています。こうした特異結合は分子認識的であり、体内にあるさまざまな生体分子（DNA、タンパク質分子など）がはたらく際に、極めて重要な役割を果たしています。冒頭で触れた作品「攻殻機動隊」におけるナノマシンは、このような生体分子を代替する人工マシンとして描かれたものだと思います。いずれにしても、生体の機能を微視的に理解するためには、DNA や各種タンパク質分子などの生体分子を直接観察することが必要不可欠となります。

DNA 分子は、デオキシリボース（5つの炭素から成る環状の糖分子）とリン酸で構成される 2 本の鎖（糖 - リン酸鎖）が、アデニン、グアニン、シトシン、チミンと呼ばれる 4 種の（核酸）塩基によって平行に結合した構造（二重鎖）をしています。これら塩基の配列順序は遺伝情報を担っており、生体維持の根源的役割を果たしています。DNA が右巻き二重らせん構造を形成していることは広く知られ

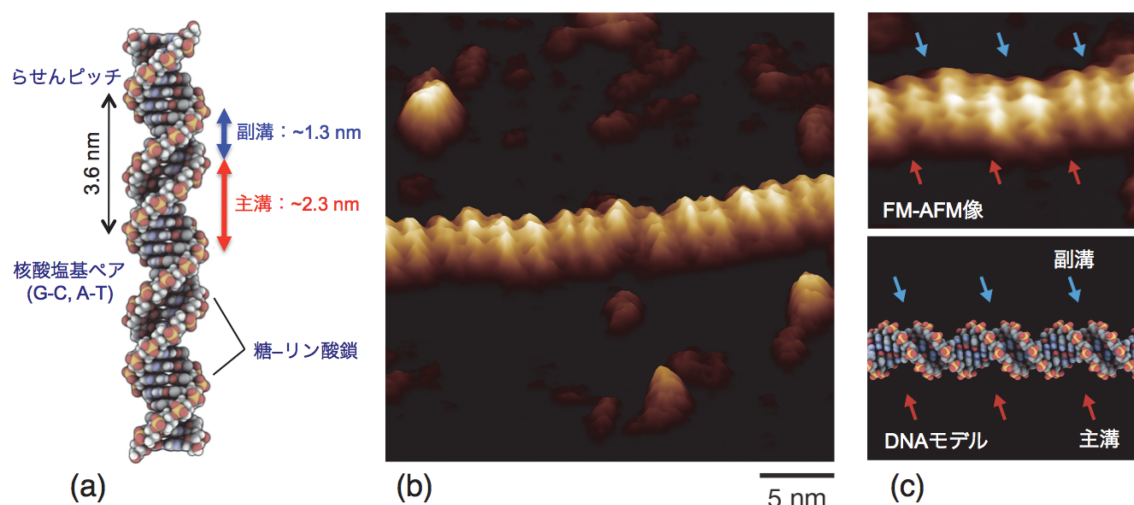


図 4 (a) DNA の二重らせん構造。(b) 生理環境下の DNA の FM-AFM 像。(c) 二重らせん部の拡大 FM-AFM 像 (上) とそのモデル (下)。

ていますが、これを解明したのはワトソンとクリックという二人の分子生物学者であり、これもまた広く知られていますが、この二重らせん構造はワトソン・クリックモデルと呼ばれています。

DNA 二重らせん構造は、結晶化した試料に対して X 線構造解析を行うことで解明されてきましたが、この手法では生理環境下での DNA の状態を観察することは難しく、また DNA-タンパク質複合体など、DNA 分子の特定位置の構造を解析することは困難でした。こうした理由から、溶液中で測定が可能な AFM による DNA 観察が試みられ、一定の成果を挙げてきたものの、二重らせんを解像できるような高分解能観察の報告は長くありませんでした。近年、FM-AFM の開発によって、基本的には AFM 探針と試料は接触することなく、生体分子の溶液中の自然な構造を壊すことのない、分子スケールでの観察が可能となりました。

図 4 (a) に、溶液中における DNA 分子（プラスミド DNA）の FM-AFM 像を、また、図 4 (b)、(c) にその拡大像と対応する構造モデルを示します。この AFM 像は、右巻き二重らせんモデル（ワトソン・クリックモデル）に対応し、交互に現れる幅の広い溝（主溝）とやや狭い溝（副溝）の 2 つの溝によって、二重らせん周期が形作られていることが分かります。観察された二重らせん周期は、3.7 nm であり、ワトソン・クリックモデルの 3.4 nm より明らかに長く、生理条件下ではその構造が緩和して、モデルとの違いを生み出していると考えられます。

最小の生体分子である DNA の直接観察が実現したことは、生体内に存在する多様な生体分子の構造・機能解析を大きく進展させることになり、さらには、こうした構造・機能解析によって、医薬分野で求められているナノバイオデバイス／センサー開発を加速する多くの情報がもたらされると期待されています。

5. おわりに

この 10 年の間で AFM による可視化技術は目覚ましい発展を遂げました。この解説記事では、カーボンナノチューブの電位可視化、および生理環境下の DNA 二重らせん構造観察という 2 つの話題を取り上げましたが、これ以外にも、AFM 可視化技術については、エポックメイキングな発展がいくつもありました。例えば、その一つに表面原子／分子周囲の水分子の直接可視化があります。液体状態の水分子は、当然ながら短時間でランダムに揺らぎ、拡散していますが、固体表面近傍の水分子は統計力学平均的には平衡位置に留まることから、水分子分布の可視化が実現しました。さらには、溶液中のイオンも固体表面の帯電状態を反映して、その空間分布に分子スケールの偏りがあることが見いだされました。こうした研究は、固液界面における物理・化学現象を利用した種々のデバイス開発、さらには、生体内のより複雑な高次機能の分子メカニズムの解明へとつながるため、今後の技術展開が注目されています。一方、これまでのナノ構造の顕微分析においては、主にその空間分解能の高さに焦点が当てられており、測定対象は静的であるか、比較的ゆっくりと変化する場合はほとんどでした。近年、高速 AFM 法および時間分解 AFM 技術が急速に発展し、溶液中におけるモーターたんぱく質分子の回転運動が高速 AFM によって可視化され、また、FET チャネル上のキャリアの移動・緩和過程が時間分解 AFM／電気力顕微鏡によって直接可視化されるようになりました。特に、時間分解 AFM 法は、空間マッピングという手法に基づいており、詳細には触れませんが、時間分解能と空間分解能とは相補的な関係にないため、2 つの分解能を同時に向上することが可能であり、さまざまな分野における原子・分子スケールの動的プロセスの可視化法として発展することが期待されます。

今後、ナノエレクトロニクス、ナノ材料科学・工学やナノ機械工学などさまざまな科学技術分野が多面的に融合して行く中で、ナノ可視化およびそれから派生した技術はさらに発展して行くものと考えられ、例えば、冒頭で触れた高度なナノマシンの実現につながればと密かに期待しています。